

Грепарфлоксацин (роксар) высоко активен в отношении грамположительных кокков и микоплазм, создают высокие тканевые и внутриклеточные концентрации, характеризуется длительным выведением из организма. [6,7]. Муксифлоксацин (овелокс), как и все производные 8-метокси-6-ФХ ингибируют одновременно двух ферментов мишеней для фторхинолонов (топоизомеразы 4 и ДНК-гиразы).

Литература:

1. Абактал (пемфлоксацин). Новые возможности в антибактериальной терапии. - Урология и нефрология, 1991. Приложение.
2. Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин. Материалы симпозиума. Ред. Яковлев В.П., Штуттгарт, 1990; 177 стр.
3. Максаквин - новый антибактериальный препарат из группы фторхинолонов. - Пульмонология, 1993; Приложение.
4. Новые возможности в лечении ряда инфекционных заболеваний, вызванных условно-патогенными

микроорганизмами (препарат Таривид), Материалы симпозиума, М., 1986.

5. Нью Г. Применение новых фторхинолонов. - В кн.: Достижения антибиотиковой терапии. Ципрофлоксацин. Ред. Яковлев В.П., Штуттгарт, 1990; 165-176.
6. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. - М., Биоинформ, 1995; 220 стр.
7. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Антимикробные препараты группы фторхинолонов в клинической практике. - М., Догата, 1998; 352 стр.
8. Яковлев В.П. Антибактериальная химиотерапия в неинфекционной клинике: новые бета-лактамы, монобактамы и хинолоны. - Итоги науки и техники, М., ВИНТИ, 1992; 4: 202 стр.
9. Яковлев В.П.//Антибактериальные препараты группы фторхинолонов. - Русский медицинский журнал, Антибактериальные препараты, 1997; 5 (21): 1405-1413.
10. Яковлев В.П., Изотова Г.Н., Яковлев С.В. Фармакокинетика фторхинолонов при различных заболеваниях. - Антибиотики и химиотерапия, 1997; 42 (1), 23-29.

УДК 618.7-071-08

МЕХАНИЗМЫ УСТОЙЧИВОСТИ К β -ЛАКТАМНЫМ АНТИБИОТИКАМ НЕКОТОРЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Р.Е. Кулубеков, Н.Е. Аукунов, К.Ш. Амренова, Б.С. Абилова

Государственный медицинский университет г. Семей

Резюме

При изучении устойчивости ряда микроорганизмов *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*, к бета – лактамным антибиотикам было установлено наличие генетически измененных структур возбудителей, связанных с гиперпродукцией различных хромосомных бета – лактамаз, что требует пересмотра схем антибактериальной терапии.

Тұжырым

КЕЙБІР МИКРООРГАНИЗМДЕРДІҢ β -ЛАКТАМДЫ АНТИБИОТИКТЕРГЕ ТӨЗІМДІЛІГІНІҢ МЕХАНИЗМДЕРІ
Бірқатар микроорганизмдердің β -лактамды антибиотиктерге төзімділігін зерттегенде (*Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*) қоздырыштарда әртүрлі хромосомды бета-лактамазалармен байланысты генетикалық өзгерген құрылымдар анықталды, сондықтан антибактериальды емнің схемаларының қайта қарастыруға тура келеді.

Summary

THE MECHANISMS OF RESISTANCE TO β -LACTAMS ANTIBIOTICS BY SOME OF MICROORGANISMS

When we researched the resistance to β -lactams antibiotics by several of microorganisms (*Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*), we counted that these microorganisms have many genetics changing structures, which says to us about altering in scheme of antibiotics therapy.

Вопросы резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам всегда вызывали обоснованный интерес, обусловленный, в ряде случаев, невозможностью рациональной антибиотикотерапии. Дело в том, что, по мнению многих авторов, толерантность вызывается не правильным применением антибиотиков. Однако, проведя некоторые исследования, мы пришли к выводу, что в большинстве случаев, устойчивость микроорганизмов вызвана, по всей видимости, генетическими изменениями самих микробов. По словам Дж. Ферналла: «Есть такая функция – жить!». То есть, эволюционные изменения поколений микроорганизмов привели к развитию устойчивых и вирулентных штаммов.

Целью исследования явилось установление причин резистентности наиболее часто встречающихся возбу-

дителей к бета – лактамным антибактериальным препаратам в РК.

Материалы и методы исследования. Были изучены в отношении устойчивости к бета – лактамным антибактериальным препаратам в РК некоторые виды возбудителей (таблица 1). Проведены исследования некоторых возбудителей, наиболее часто вызывающие инфекционно – воспалительные процессы в РК (пневмонии, сепсисы различной локализации, гнойно – хирургические заболевания), на примере природных пенициллинов (бензилпенициллин натриевая соль), полусинтетических пенициллинов (ампициллин), цефалоспоринов 1 поколения (цефазолин) и 2 поколения (цефамандол). Мы не будем обсуждать ошибки при назначении антибиотиков, а просто выявим механизмы устойчивости возбудителей.

Таблица 1. - Количество исследований устойчивости к β – лактамным антибактериальным препаратам в РК некоторых видов возбудителей.

Антибиотик	пенициллин	ПСП	ЦФ 1	ЦФ 2	Общее к-во
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	44	67	36	42	189
<i>Haemophilus influenzae</i>	3	27	23	23	76
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	28	18	21	71
<i>Pseudomonas aeruginosae</i>	8	24	11	3	46
Всего	59	146	88	89	382

Примечание: ПСП - полусинтетические пенициллины; ЦФ 1- цефалоспорины 1 поколения; ЦФ 2 - цефалоспорины 2 поколения

Исследования проводились с помощью экспресс – методов, основанных на применении ДНК – зондов – исследований по гибридизации в МЦ ГМУ г. Семей и г. Алматы (городская бактериологическая лаборатория).

Результаты исследования. Наиболее распространенным механизмом устойчивости микроорганизмов к β -лактамам является их ферментативная инактивация в результате гидролиза одной из связей β -лактамного кольца ферментами β - лактамазами. Остается только вопрос, какой механизм наиболее часто встречается. К настоящему времени описано более 200 ферментов, различающихся по следующим практически важным свойствам:

- Субстратный профиль (способность к преимущественному гидролизу тех или иных β -лактамов, например пенициллинов или цефалоспоринов, или тех и других в равной степени).
- Локализация кодирующих генов (плазмидная или хромосомная). Эта характеристика определяет эпидемиологию резистентности. При плазмидной локализации генов происходит быстрое внутри- и межвидовое распространение резистентности, при хромосомной - наблюдают распространение резистентного клона.
- Чувствительность к применяющимся в медицинской практике ингибиторам: клавулановой кислоте, сульбактаму и тазобактаму.

β -лактамазы мы обнаружили у большинства клинически значимых микроорганизмов, не исключением оказался *Streptococcus*.

Итак, ферменты, разрушающие β – лактамы, мы наблюдали у следующих возбудителей инфекционно – воспалительного процесса: *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosae*.

К наиболее распространенным ферментам относились стафилококковые β -лактамазы (60,2±8,5% штаммов ($P<0,05$)) и β -лактамазы широкого спектра (30,2±8,5% случаев ($P<0,05$)). Несмотря на широкое распространение перечисленных ферментов, они не представляют серьезной проблемы для терапии, поскольку многие современные β -лактамы (цефалоспорины II-IV поколений, ингибиторозащищенные пенициллины, карбапенемы) не чувствительны к гидролизу.

Но проведенными исследованиями установлено наличие у всех штаммов плазмидных БЛРС грамотрицательных бактерий, разрушающих цефалоспорины I и, в меньшей степени, 2 поколения. Рутинные методы оценки антибиотикочувствительности очень часто не выявляют этот механизм устойчивости. Чаще всего БЛРС встречаются у микроорганизмов рода *Klebsiella* и у *Pseudomonas aeruginosae*. В отдельных учреждениях при проведении исследований частота распространения этих ферментов среди клебсиелл достигала 90, 4 ± 4,7 % ($P<0,05$).

При тяжелых нозокомиальных инфекциях, вызванных *Streptococcus pneumoniae* в 20,8± 4,7 % случаев ($P<0,05$) резистентность к исследуемым антибиотикам обуславливалась гиперпродукцией хромосомных β -лактамаз класса C. Особенно настораживает активация ферментов класса C на плазмиды, что создает реальные предпосылки для их широкого распространения для до этого менее вирулентных штаммов.

Нами установлено, что β -лактамы активно выводятся из микробной клетки *P.aeruginosa* за счет транспортных систем, осуществляющих их инактивацию и разрушение (90,2± 4,2 %) ($P<0,05$).

При изучении устойчивости пневмококков было выявлено появление в генах, кодирующих ПСБ, ДНК абсолютно не соответствующей пневмококку, а более похожей на ДНК зеленящих стрептококков или стрептококков группы G. При этом перекрестная устойчивость между отдельными β -лактамами неполная. Значительная часть штаммов, устойчивых к пенициллину, сохраняет чувствительность к цефалоспорином II поколения (77,4± 9,1 %) ($P<0,05$). Это может послужить основанием для пересмотра критериев чувствительности пневмококков к амоксициллину и создает вопрос о целесообразности изменения критериев чувствительности к пенициллину, поскольку частота встречаемости штаммов пневмококков с высоким уровнем чувствительности к пенициллину составила 43, 4± 4,0 %. ($P<0,05$).

Среди *P.aeruginosa*, *H.influenzae* и клебсиеллы устойчивость, связанная с модификацией ПСБ встречалась в 34,7±5,2 % ($P<0,05$) у *P.aeruginosa*, в 11,3±1,8 % ($P<0,05$) у гемофильной палочки, и в 21,3±3,7 % ($P<0,05$) у клебсиеллы. Микроорганизмы были устойчивы не только к природным и полусинтетическим пенициллинам, но и к цефалоспорином 1 и 2 поколения.

Таким образом, проведенными исследованиями установлено развитие устойчивости штаммов *Streptococcus pneumoniae*; *Haemophilus influenzae*; *Staphylococcus aureus*; *Klebsiella pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosae*, вероятней всего, не связанных с не рациональным применением антибактериальных средств, а являющихся генетически измененными модификациями штаммов, вызывающих инфекционно – воспалительные заболевания, что создает вопрос о пересмотре схем антибактериальной терапии.

Литература:

1. Welling G. Antibiotics in practice every day.- Depper.- 2007.- New-York.
2. Bodey G.P., Milatovic D., Braveny I. The Antimicrobial Pocket Book. Braunschweig/ Wiesbaden, 2006
- 3.Lambert H.P., O' Grady F.W. Antibiotics and Chemotherapy. Edinburg etc., 2004
4. Клиническая микробиология. – Под редакцией В.И. Покровского. – ГЭОТАР Медицина, - Москва, 1999.